

また、遠隔期に対しても大動脈関連イベント、遠隔死亡を認めず満足のいく結果であった。広範囲大動脈瘤（下行大動脈～胸腹部大動脈）にたいする当院の一期的な胸腹部人工血管置換術は妥当な治療方針であると思われた。

E. 結論

Marfan 症候群における胸腹部人工血管置換術の成績は良好であった。Marfan 症候群の治療においては手術時期や術式選択が重要であり、生涯のフォローアップや集学的治療がきわめて重要であるとの知見が得られた。

F. 研究発表

1. 学会発表

- 1) Shimizu H, Yoshitake A, Matayoshi T, Morita M, Kawaguchi S, Kawaguchi S, Takaki H, Ito T, Haida H, Hirano A, Taguchi S, Yozu R. Symposium: Cardiopulmonary Bypass Technique in Thoracic Surgery. Flow monitoring during antegrade cerebral perfusion using a single pump in total arch replacement. The 21st Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (ASCVTS2013). 2013, 4 Kobe
- 2) Shimizu H, Yoshitake A, Kawaguchi S, Kawaguchi S, Takaki H, Ito T, Haida H, Kitahara H, Hirano A, Yozu R. Cerebral blood flow after hybrid distal hemi-arch repair using a t-shaped synthetic graft. The 21st Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (ASCVTS2013). 2013, 4 Kobe
- 3) Shimizu H, Yoshitake A, Mori A, Kawaguchi S, Yamabe K, Kawaguchi S, Takaki H, Ito T, Haida H, Hirano A, Taguchi S, Yozu R. Open surgical repair of aneurysms of the thoracoabdominal aorta using multidisciplinary approach for spinal cord protection. The 21st Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (ASCVTS2013). 2013, 4 Kobe
- 4) Miyairi T, Miyata H, Motomura N, Suzuki T, Sawaki D, Shimizu H, Taketani T, Miura S, Ohno T, Kusuhara T, Ri Y, Takamoto T. Symposium: Diagnosis and Treatment of Marfan Syndrome. Risk model of cardiovascular surgery in Marfan patients using the Japan adult cardiovascular surgery database. The 21st Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (ASCVTS2013). 2013, 4 Kobe
- 5) Miura H, Shimizu H. Assessment of illness perception by patients undergoing thoracic aortic aneurysm surgery: analysis on the basis of an interview survey 6 months after discharge. The 21st Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (ASCVTS2013). 2013, 4 Kobe
- 6) Minami S, Shimizu H. Perfusion symposium: Cerebral protective technique. Selective antegrade cerebral perfusion (SACP). The 21st Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (ASCVTS2013). 2013, 4 Kobe
- 7) Kawaguchi S, Shimizu H, Yoshitake A, Kawaguchi S, Takaki H, Ito T, Haida H, Hirano A, Yozu R. Examination of the treatment results of partial arch replacement in our hospital. The 21st Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (ASCVTS2013). 2013, 4 Kobe
- 8) Yoshitake A, Shimizu H, Kawaguchi S, Takaki T, Kawaguchi S, Itoh T, Haida H, Hirano A, Yozu R. Cost effectiveness of hybrid endovascular aortic arch repair with de-branching versus conventional aortic arch replacement. The 21st Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (ASCVTS2013). 2013, 4 Kobe
- 9) 吉武明弘, 志水秀行, 川口聡, 川口新治, 高木秀暢, 伊藤隆仁, 灰田周史, 平野暁教, 四津良平. 当科における IFU 外症例に対する TEVAR の治療成績. 第 113 回日本外科学会定期学術総会. 2013, 4 福岡
- 10) 高木秀暢, 志水秀行, 吉武明弘, 川口聡, 川口新治, 伊藤隆仁, 灰田周史, 平野暁教, 四津良平. 胸部大動脈瘤ステントグラフト治療後の Adamkiewicz 動脈閉塞と対麻痺発生の検討. 第 21 回日本大動脈外科研究会. 2013, 4 福岡
- 11) 志水秀行, 吉武明弘, 川口聡, 川口新治, 高木秀暢, 伊藤隆仁, 灰田周史, 平野暁教, 四津良平. 弓部大動脈瘤に対するステントグラフト治療の成績と課題. 第 113 回日本外科学会定期学術総会. 2013, 4 福岡
- 12) 志水秀行, 吉武明弘, 森厚夫, 川口新治, 高木秀暢, 伊藤隆仁, 灰田周史, 平野暁教, 川口聡, 四津良平. ビデオシンポジウム: 胸腹部大動脈瘤手術における対麻痺予防対策: 専用カテーテルによる持続的脊髄局所冷却法を用いた胸腹部大動脈瘤手術. 第 41 回日本血管外科学会学術総会. 2013, 5 大阪
- 13) 志水秀行, 吉武明弘, 川口聡, 山辺健太郎,

- 川口新治, 高木秀暢, 伊藤隆仁, 灰田周史, 平野暁教, 四津良平. パネルディスカッション: 弓部・遠位弓部大動脈瘤に対する従来手術、ステントグラフト、ハイブリッド治療の早期・中期成績. 第41回日本血管外科学会学術総会. 2013, 5 大阪
- 14) 宮田茂樹, 大北裕, 碓井章彦, 志水秀行, 佐々木啓明, 西脇公俊, 香取伸之, 大西佳彦, 前田平生, 松下正, 紀野修一, 亀井政孝, 嘉田晃子, 高橋香苗, 高松純樹, 川村知織, 瀬口周, 角谷勇実, 河合健, 上田裕一. シンポジウム: 大量出血における止血重視に輸血療法: 大量出血の増悪を招く急性凝固障害に対する最適輸血療法の検討. 第61回日本輸血・細胞治療学会総会. 2013, 5 横浜
- 15) 吉武明弘, 志水秀行, 川口聡, 川口新治, 高木秀暢, 伊藤隆仁, 灰田周史, 平野暁教, 四津良平. 当院における広範囲大動脈瘤に対する二次的 TEVAR の治療成績. 第41回日本血管外科学会学術総会. 2013, 5 大阪
- 16) 高木秀暢, 志水秀行, 吉武明弘, 川口聡, 川口新治, 伊藤隆仁, 灰田周史, 平野暁教, 四津良平. 会長要望演題: 胸部人工血管感染に対してリファンピシン浸漬グラフトを使用し治療を行った4例. 第41回日本血管外科学会学術総会. 2013, 5 大阪
- 17) 伊藤隆仁, 志水秀行, 吉武明弘, 中塚誠之, 高木秀暢, 川口新治, 灰田周史, 平野暁教, 四津良平. 下行大動脈置換術後発症した乳び胸にリンパ管造影が奏功した3例. 第41回日本血管外科学会学術総会. 2013, 5 大阪
- 18) 平野暁教, 志水秀行, 吉武明弘, 高木秀暢, 笠原啓史, 四津良平. 会長要望演題: 単純大動脈遮断による傍腎動脈腹部大動脈瘤手術の述語腎機能について. 第41回日本血管外科学会学術総会. 2013, 5 大阪
- 19) 中山梨絵, 志水秀行, 吉武明弘, 平野暁教, 四津良平. 学生発表: 慢性大動脈解離に対する全弓部大動脈置換後、未治療の末梢大動脈径が著明に縮小した1例. 第162回日本胸部外科学会関東甲信越地方会. 2013, 6 東京
- 20) 平野暁教, 志水秀行, 吉武明弘, 四津良平. ハイリスク患者の胸腹部大動脈瘤に対しハイブリッド手術を施行した3症例. 第228回日本循環器学会関東甲信越地方会. 2013, 6 東京
- 21) 志水秀行. 大動脈弁疾患に対する最新の治療. 第9回信濃町 Cardiovascular Surgery 研究会. 2013, 6 東京
- 22) 伊藤隆仁, 志水秀行, 吉武明弘, 高木秀暢, 川口新治, 灰田周史, 平野暁教, 四津良平, 井上政則, 中塚誠之, 栗林幸夫. 下行大動脈人工血管置換術後に発症した乳糜胸にリポドールリンパ管造影が奏功した1例. 第229回日本循環器学会関東甲信越地方会. 2013, 9 東京
- 23) 志水秀行. コントロバーシー: 大動脈瘤(解離・非解離)の治療戦略: 人工血管置換術かステントグラフトか. 第61回日本心臓病学会学術集会. 2013, 9 熊本
- 24) 志水秀行, 吉武明弘, 川口聡, 川口新治, 伊藤隆仁, 北原大翔, 河西未央, 平野暁教, 田口眞一, 四津良平. シンポジウム: 広範囲弓部下行大動脈瘤に対する治療戦略. 第66回日本胸部外科学会定期学術集会. 2013, 10 仙台
- 25) 吉武明弘, 志水秀行, 川口聡, 北原大翔, 伊藤隆仁, 川口新治, 河西未央, 平野暁教, 四津良平. 広範囲大動脈瘤に対する二次的 TEVAR の治療成績の検討. 第54回日本脈管学会総会. 2013, 10 東京
- 26) 北原大翔, 志水秀行, 吉武明弘, 川口新治, 伊藤隆仁, 平野暁教, 河西未央, 川口聡, 四津良平. 成人先天性動脈疾患に対するステントグラフト治療の有用性の検討. 第54回日本脈管学会総会. 2013, 10 東京
- 27) 川口新治, 河西未央, 平野暁教, 伊藤隆仁, 北原大翔, 吉武明弘, 川口聡, 志水秀行, 四津良平. 当院における大動脈部分弓部置換術の治療成績の検討. 第54回日本脈管学会総会. 2013, 10 東京
- 28) 吉武明弘, 志水秀行, 川口聡, 北原大翔, 伊藤隆仁, 川口新治, 河西未央, 平野暁教, 四津良平. 冠動脈バイパスおよび全弓部置換術同時手術の治療成績の検討. 第66回日本胸部外科学会定期学術集会. 2013, 10 仙台
- 29) 吉武明弘, 志水秀行, 北原大翔, 川口聡, 陣崎雅弘, 井上政則, 中塚誠之, 栗林幸夫, 四津良平. 4D-CT (Time-resolved CT angiography) によるステントグラフト内挿術後エンドリーク診断の有効性の検討. 第66回日本胸部外科学会定期学術集会. 2013, 10 仙台
- 30) 工藤樹彦, 志水秀行, 岡本一真, 田口眞一,

川口新治, 北原大翔, 伊藤隆仁, 平野暁教, 河西未央, 四津良平, 申範圭, 弁輪部膿瘍を伴った活動期感染性心内膜炎に対する治療戦略. 第 66 回日本胸部外科学会定期学術集会. 2013, 10 仙台

31) Shimizu H. Total aortic arch replacement using a four-branched prosthetic graft under selective antegrade cerebral perfusion. The 7th Postgraduate Course on Surgery of the Thoracic Aorta. 2013, 11 Bologna

32) 志水秀行, 吉武明弘, 川口聡, 川口新治, 伊藤隆仁, 北原大翔, 河西未央, 平野暁教, 田口真一, 四津良平. ワークショップ: 大動脈解離に対する治療の最近の動向. 第 75 回日本臨床外科学会総会. 2013, 11 東京

33) Ogino H, Tobar T, Imoto K, Minatoya K, Iba Y, Ito T, Kawaharada N, Komiya T, Yamasaki F, Saiki Y, Makita S, Nishigami K, Shiiya N, Shimono T, Matsui Y, Shimizu H, Kaji S, Akutsu K, Adachi H, Yoshino H. The first report from Japanese registration of acute aortic dissection. American Heart Association scientific session 2013. 2013, 11 Dallas

34) 岡英俊, 志水秀行, 吉武明弘, 川口聡, 四津良平. 解離性胸腹部大動脈瘤に対してハイブリッド手術を施行した 1 例. 第 163 回日本胸部外科学会関東甲信越地方会. 2013, 11 東京

35) 高野かおり, 志水秀行, 吉武明弘, 川口聡, 平野暁教, 四津良平. EVAR 術後エンドテンションに対する Y グラフト置換時に Type III エンドリークが判明した一例. 第 21 回日本血管外科学会関東甲信越地方会. 2013, 11 東京

36) 川口新治, 河西未央, 平野暁教, 伊藤隆仁, 北原大翔, 吉武明弘, 川口聡, 志水秀行, 四津良平. 低肺機能の解離性胸腹部大動脈瘤に対しハイブリッド手術を施行した 1 例. 第 230 回日本循環器学会関東甲信越地方会. 2013, 12 東京

37) 志水秀行. 講演: 大動脈瘤に対するステントグラフト治療. 第 102 回生涯教育研修セミナー. 2014, 2 東京

38) 志水秀行. パネリスト: “モーニングセミナー” RELAY Plus は TEVAR 治療戦略に変革をもたらしたか?”. 第 44 回日本心臓血管外科学会学術総会. 2014, 2 熊本

39) 志水秀行, 吉武明弘, 川口 聡, 北原大翔,

伊藤隆仁, 川口新治, 河西未央, 平野暁教, 田口真一, 四津良平. シンポジウム: 弓部大動脈瘤に対する治療の選択. 弓部大動脈瘤に対する治療選択とその成績. 第 44 回日本心臓血管外科学会学術総会. 2014, 2 熊本

40) 志水秀行. 急性 A 型解離の基部形成と生体糊 - 使用法と仮性瘤形成の因果関係は。GRF glue. 第 2 回大動脈解離シンポジウム. 2014, 3 横浜

2. 論文発表

1) Miyairi T, Miyata H, Taketani T, Sawaki D, Suzuki T, Hirata Y, Shimizu H, Motomura N, Takamoto S; Japan Adult Cardiovascular Database Organization. Risk model of cardiovascular surgery in 845 marfan patients using the Japan adult cardiovascular surgery database. Int Heart J. 2013;54(6):401-4.

2) Yoshitake A, Shimizu H, Kawaguchi S, Itoh T, Kawajiri H, Yozu R. Hybrid repair of subclavian-axillary artery aneurysms and aortic arch aneurysm in a patient with Marfan syndrome. Ann Thorac Surg. 2013 Apr;95(4):1441-3.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

該当なし

平成25年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
分担研究報告書

大動脈疾患症例の実態解明・効果的な進行予防・治療を目的とした全国統一基盤システムの構築と研究
分担研究課題：血管型エーラスダンロス症候群の実態把握および診療指針の確立に関する研究

研究分担者 古庄知己 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部
研究協力者 簗持 淳 獨協医科大学皮膚科
渡邊 淳 日本医科大学附属病院遺伝診療科・ゲノム先端医療部
日本医科大学 生化学・分子生物学
日本医科大学大学院医学研究科 分子遺伝医学専攻
森崎裕子 国立循環器病研究センター研究所分子生物学部

研究要旨：エーラス・ダンロス症候群（EDS）、マルファン症候群（MFS）に代表される遺伝性結合組織疾患は、早期診断に基づく適切な予防・治療が患者の生命予後・QOLに大きく影響する、臨床診断がしばしば困難である、原因遺伝子として各種コラーゲンや *FBN1* など巨大なものが多い、家系内罹患者で変異がわかっていることで家系内 at risk 者の正確な早期診断ができることなどから、次世代シーケンサを用いた網羅的な分子遺伝学的診断体制の構築が期待される。今回、EDS、MFS および類縁疾患に関する次世代シーケンサを用いた候補遺伝子解析を試み、その有用性を検討した。ionPGM シーケンサ解析は 72 名（56 家系 58 症例）に対して実施した。変異箇所が明らかな 15 名（15 家系 15 症例）に対して解析を行ったところ、すべてにおいて予想通りの箇所に変異が見出された。変異箇所が明らかでない 43 名（42 家系 43 症例）において解析を行ったところ、17 名（16 家系 17 症例）において疾患関連変異が見出された。本方法は、遺伝性結合組織疾患の臨床的遺伝子解析としてきわめて有用と考えられた。

A. 研究目的

エーラス・ダンロス症候群（EDS）、マルファン症候群（MFS）に代表される遺伝性結合組織疾患は、早期診断に基づく適切な予防・治療が患者の生命予後・QOLに大きく影響する、臨床診断がしばしば困難である、原因遺伝子として各種コラーゲンや *FBN1* など巨大なものが多い、家系内罹患者で変異がわかっていることで家系内 at risk 者の正確な早期診断ができることなどから、次世代シーケンサを用いた網羅的な分子遺伝学的診断体制の構築が期待される。

今回、EDS、MFS および類縁疾患に関する次世代シーケンサを用いた候補遺伝子解析を試み、その有用性を検討した。

B. 研究方法

対象：既に変異が検出されていた 15 家系 15 患者（*FBN1*、*FBN2*、*TGFBR1*、*CHST14*、*COL3A1*）、

臨床症状から遺伝性結合組織疾患が疑われるが変異が検出されていない 42 家系 43 患者と親 14 人を対象とした。

方法：

(1) プライマーデザイン：Ion AmpliSeq Designer を用いて、MFS、BS、LDS、EDS 各病型の原因遺伝子（*COL1A1*、*COL1A2*、*COL3A1*、*COL5A1*、*COL5A2*、*TNXB*、*PLOD*、*ADAMTS-2*、*ZNF469*、*B4GALT7*、*SLC39A13*、*FKBP14*、*CHST14*、*FBN1*、*FBN2*、*TGFBR1*、*TGFBR2* の 17 遺伝子）の翻訳領域の計 80.073kb をターゲットとしてプライマーをデザインした。その結果、95.34%をカバーする 2 つのプライマープール、合計 832 プライマーペアのデザインを入手した。

(2) サンプル調製およびシーケンス：Ion AmpliSeq Library Kit を用いてライブラリを作製した。得られたライブラリをリアルタイム PCR により定量した後、Ion One Touch システムを用いてテンプレート調製を行った。Ion PGM シーケンサ

によって、Ion 318 Chip を用いて 8 検体ずつ同時にシーケンスを行った。

(3) データ解析 : Ion Torrent Suite Software を用いて、標準ヒトゲノム hg19 および bed ファイルをリファレンスとして、マッピングおよび変異検出を行った。検出された変異はアノテーションプログラム wANNOVAR で解析した。具体的には、Non-synonymous のミスセンス変異、ナンセンス変異、欠失/挿入変異、スプライス変異を選択し、NHLBI-ESP 6500 exomes、1000 Genomes Project、dbSNP 135 において未報告、あるいは 1%以下を示すものを選択した。Non-synonymous SNV については、PhyloP、SIFT、Polyphen2、LRT、Mutation Taster、GERP++のスコアをもとに、疾患関連変異の候補を絞った。候補変異は IGV (Integrative Genomics Viewer) を用いてゲノムマップ上で確認した。

(4) サンガーシーケンスによる検証 : キャピラリーシーケンサによって候補変異の検証を行った。

なお、本研究は、「次世代シーケンスを用いた先天性結合組織疾患の網羅的遺伝子解析 (承認番号 435)」として信州大学医学部医の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

ionPGM シーケンサ解析は 72 名 (56 家系 58 症例) に対して実施した。1 患者においてはホルマリン標本から抽出した DNA であり、DNA 分解により次世代シーケンスの結果が出なかった。

まず、変異箇所が明らかな 15 名 (15 家系 15 症例) に対して解析を行ったところ、すべてにおいて予想通りの箇所に変異が見出された (*FBN1* 遺伝子 9 名、*FBN2* 遺伝子 2 名、*TGFBR1* 遺伝子 1 名、*CHST14* 遺伝子 2 名、*COL3A1* 遺伝子 1 名)。

次に、変異箇所が明らかでない 43 名 (42 家系 43 症例) において解析を行ったところ、17 名 (16 家系 17 症例) において疾患関連変異が見出された。17 名のうち、4 名で *FBN1* 遺伝子のミスセンス変異を、1 名で *FBN1* 遺伝子のナンセンス変異を、1 名で *FBN2* 遺伝子のミスセンス変異を、2 名で *CHST14* 遺伝子のミスセンス変異を、1 名で

COL1A1 遺伝子のミスセンス変異を、1 名で *COL3A1* 遺伝子のナンセンス変異を、2 名で *COL3A1* 遺伝子のスプライシング変異を、1 名で *COL5A1* 遺伝子の 1 塩基欠失変異を、1 名で *COL5A1* 遺伝子のミスセンス変異を、1 名で *COL5A2* 遺伝子のミスセンス変異を、2 名で *COL5A2* 遺伝子のスプライシング変異をそれぞれ見出した。これら 17 名に見出された変異についてはサンガーシーケンスによる検証を行った。さらに、このうちで、可能なものは両親解析を実施した。

既に変異が検出されていた 15 患者全員において正確に変異が確認され、16 家系 17 患者において新規の病的変異が検出された。

5 家系 5 患者においては変異が病的かの判断がつかず、20 患者においては病的変異は検出されなかった。

D. 考察

ion PGM を用いた次世代シーケンスによる遺伝性結合組織疾患のターゲットリシーケンスは、Sanger 法による直接シーケンスにおいて検出された全ての変異を検出することに成功した。新規の変異も多数同定することができ、それらは Sanger 法によって確認された。解析業務に専念すれば 2 週間ほどで結果を出すことができ、診療に役立つ迅速性も有していた。

現在のシステムの課題の一つは、半導体チップの有効利用のため、16 検体を収集した後に解析を行う流れとしており、解析までの待機時間を要してしまい、迅速な解析の障壁となっている。現在は自施設の検体および相談のあった他施設の検体に限定しているが、将来的には多施設の診療支援となるべく、マンパワーや消耗品の確保を行い、最終的には保険収載化をめざしたい。

課題のもう一つは、病的かどうかの判断が困難な場合があることである。報告があるか、変異検証ソフトウェアを活用するにしても、最終的には segregation (家系分析、罹患者に変異があり、非罹患者に変異がないことを示す) を確認することを根拠の一つにせざるを得ないことも少なくない。解析対象者のみならず、家系全体の協力が得られるように、家族全体の支援や丁寧な説明を行

っていく必要がある。これらを円滑に進める上で、遺伝カウンセリングが有用である可能性が示唆される。

変異が検出されなかった患者においては、解析遺伝子における検出しにくい変異（単一エクソンの欠失や重複、プロモーター領域の変異など）がある可能性、他の遺伝子変異による可能性があり、後者の場合にはエクソーム解析による

E. 結論

遺伝性結合組織疾患の臨床的遺伝子診断において、ion PGM システムを用いた候補遺伝子解析はきわめて有用性が高い解析法であると考えられた。

謝辞：遺伝子解析を実施した山口智美氏（信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座）、オリジナルの変異解析を行っていただきました三宅紀子先生、松本直通先生（横浜市立大学）、そして、ionPGM 解析のご指導をいただきました西尾信哉先生、宇佐美真一先生（信州大学医学部耳鼻咽喉科）に深謝いたします。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kosho T (corresponding author), Mizumoto S, Sugahara K. Carbohydrate (N-acetylgalactosamine 4-O) sulfotransferase 14 (CHST14). In: Handbook of glycosyltransferases and related genes (Taniguchi N, Honke K, Fukuda M, Narimatsu H, Yamaguchi Y, Angata T, eds), Springer (in press).

Shimizu K, Wakui K, **Kosho T (corresponding author)**, Okamoto N, Mizuno S, Itomi K, Hattori S, Nishio K, Samura O, Kobayashi Y, Kako Y, Arai T, Oishi T, Kawame H, Narumi Y, Ohashi H, Fukushima Y. Microarray and FISH-based

genotype-phenotype analysis of 22 Japanese patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. Am J Med Genet Part A [Epub ahead of print].

Nishi E, Takamizawa S, Iio K, Yamada Y, Yoshizawa K, Hatata T, Hiroma T, Mizuno S, Kawame H, Fukushima Y, Nakamura T, **Kosho T (corresponding author)**. Surgical intervention for esophageal atresia in patients with trisomy 18. Am J Med Genet Part A 164(2): 324-330, 2014.

Kosho T (corresponding author), Kuniba H, Tanikawa Y, Hashimoto Y, Sakurai H. Natural history and parental experience of children with trisomy 18 based on a questionnaire given to a Japanese trisomy 18 parental support group. Am J Med Genet Part A 161A(7): 1531-1542, 2013.

Kosho T (corresponding author), Okamoto N, Ohashi H, Tsurusaki Y, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kawame H, Homma T, Tanabe S, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Ohta T, Niikawa N, Mizuno S, Kaname T, Naritomi K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Miyatake S, Mizuguchi T, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Clinical correlations of mutations affecting six components of the SWI/SNF complex: detailed description of 21 patients and a review of the literature. Am J Med Genet Part A 161A(6): 1221-1237, 2013.

Tsurusaki Y, **Kosho T (equal contribution, corresponding author)**, Hatahaki K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Exome sequencing in a family with an X-linked lethal malformation syndrome: clinical consequences of hemizygous truncating OFD1 mutations in male patients. Clin Genet 83(2): 135-144, 2013.

Kosho T. Discovery and delineation of dermatan 4-O-sulfotransferase-1 (D4ST1)-deficient Ehlers-Danlos syndrome. In: Current Genetics in Dermatology (Oiso N, Kawada A, eds), InTech, Croatia, pp73-86, 2013.

Miyake N, **Kosho T**, Matsumoto N. Ehlers-danlos syndrome associated with glycosaminoglycan abnormalities. Adv Exp Med Biol 802:145-59, 2014.

- Sugiura K, Takeichi T, Tanahashi K, Ito Y, **Kosho T**, Saida K, Uhara H, Okuyama R, Akiyama M. Lamellar ichthyosis in a collodion baby caused by CYP4F22 mutations in a non-consanguineous family outside the Mediterranean. *J Dermatol Sci*, 2013 [Epub ahead of print].
- Nitta H, Unoki M, Ichiyangi K, **Kosho T**, Shigemura T, Takahashi H, Velasco G, Francastel C, Picard C, Kubota T, Sasaki H. Three novel ZBTB24 mutations identified in Japanese and Cape Verdean type 2 ICF syndrome patients. *J Hum Genet* 58(7): 455-460, 2013.
- Tanaka K, Sekijima Y, Yoshida K, Tamai M, **Kosho T**, Sakurai A, Wakui K, Ikeda S, Fukushima Y. Follow-up nationwide survey on predictive genetic testing for late-onset hereditary neurological diseases in Japan. *J Hum Genet*. 58(8): 560-563, 2013.
- Miyake N, Koshimizu E, Okamoto N, Mizuno S, Ogata T, Nagai T, **Kosho T**, Ohashi H, Kato M, Sasaki G, Mabe H, Watanabe Y, Yoshino M, Matsuishi T, Takanashi J, Shotelersuk V, Tekin M, Ochi N, Kubota M, Ito N, Ihara K, Hara T, Tonoki H, Ohta T, Saito K, Matsuo M, Urano M, Enokizono T, Sato A, Tanaka H, Ogawa A, Fujita T, Hiraki Y, Kitanaka S, Matsubara Y, Makita T, Taguri M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saito H, Yoshiura K, Matsumoto N, Niikawa N. MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome. *Am J Med Genet Part A* 161(9): 2234-2243, 2013.
- Higashimoto K, Jozaki K, **Kosho T**, Matsubara K, Fuke T, Yamada D, Yatsuki H, Maeda T, Ohtsuka Y, Nishioka K, Joh K, Koseki H, Ogata T, Soejima H. A novel de novo point mutation of the OCT-binding site in the IGF2/H19-imprinting control region in a Beckwith-Wiedemann syndrome patient. *Clin Genet* [Epub ahead of print].
- 古庄知己**：遺伝カウンセリングロールプレイ実習～全人的医学教育としての取り組み～. *日本遺伝カウンセリング学会誌* 34(1)：17-20, 2013.
- 古庄知己**：デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損に基づく新型エーラスダンロス症候群の発見と疾患概念の確立. *日本遺伝カウンセリング学会誌* 34(1): 21-29, 2013.
- 古庄知己**：信州大学医学部附属病院遺伝子診療部の取り組み～小児科出身の臨床遺伝科医として思うこと. *日本遺伝カウンセリング学会誌* (in press)
- 古庄知己**：18 トリソミー児の調査を通じて. *ネオネイタルケア* 26(5), 2013.
- 古庄知己**：その他の遺伝性大動脈瘤・大動脈解離—血管型エーラスダンロス症候群. 最新医学別冊 新しい診断と治療のABC(42) 大動脈瘤・大動脈解離, 鈴木亨, 永井良三(編) 最新医学社, 大阪, 85-92, 2013.
- 古庄知己**：グリコサミノグリカンの異常と新型 Ehlers-Danlos 症候群 (古庄型). *病理と臨床* 31(8): 852-860, 2013.
- 古庄知己**：18 トリソミー症候群. 小児科臨床増刊号『臨床医が知っておきたい先天異常』 66：55-60, 2013.
- 古庄知己**：4p-症候群, 5p-症候群. 周産期医学特集『染色体異常と先天異常症候群の診療ガイド』 43(3): 363-367, 2013.

2. 学会発表

一般演題

古庄知己、三宅紀子、福嶋義光、松本直通：D4ST1 欠損に基づく Ehlers-Danlos 症候群の遺伝子解析状況. 第 36 回日本小児遺伝学会(平成 25 年 4 月 18 日 於 エソール広島、広島).

古庄知己、三宅紀子、福嶋義光：デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損に基づく新型エーラスダンロス症候群の発見. 第 116 回日本小児科学会学術集会(平成 25 年 4 月 19 日 於 広島).

古庄知己、石川 真澄、黄瀬 恵美子、鳴海 洋子、関島 良樹、櫻井 晃洋、丸山 孝子、佐藤 瞳、水内 麻子、山下 浩美、玉井 真理子、河村 理恵、涌井 敬子、福嶋 義光：遺伝性・先天性疾患に関する横断的診療連携体制の構築：信州大学医学部附属病院遺伝子診療部の挑戦. 第 37 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会(平成 25 年 6 月 20 日～23 日 於 信州大学医学部附属病院、松本).

古庄知己、岳鳳鳴、坂翔太、積田奈々、笠原優子、岡田尚巳、水本秀二、小林身哉、中山淳、三宅紀子、野村義宏、江良沢実、籠持淳、石川真澄、涌井敬子、福嶋義光、松本直通、菅原一幸、佐々木克典、武田伸一：デルマトン 4-O-硫酸基転移酵素 (D4ST1) 欠損による Ehlers-Danlos 症候群 (DDEDS) の疾患モデルの構築と検証。日本人類遺伝学会第 58 回大会 (2013/11/21-23 於：江陽グランドホテル)。

Kosho T, Yue F, Saka S, Tsumita N, Kasahara Y, Okada T, Mizumoto S, Kobayashi M, Nakayama J, Miyake N, Nomura Y, Era T, Hatamochi A, Fukushima Y, Matsumoto N, Sugahara K, Sasaki K, Takeda S: Establishment and Validation of iPS Cells and Knockout Mice for dermatan 4-O-sulfotransferase 1 (D4ST1)-deficient Ehlers-Danlos Syndrome (DDEDS). American Society of Human Genetics 63nd Annual Meeting, Boston, Oct 22-26, 2013.

招待講演

古庄知己：「デルマトン 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損に基づく新型エーラスダンロス症候群 (DDEDS) の発見」第 11 回東北小児成長フォーラム (2014/1/30 於 ホテルメトロポリタン仙台)。

古庄知己：「小児科領域における遺伝学の進歩」松本市小児科医会 (2014/1/25 於 松本館丸ノ内ホール)。

古庄知己：「遺伝性・先天性疾患を持つ人々を診療し、支援する側から日本の出生前診断を考える～18 トリソミーの臨床研究と信州 NIPT ワーキングの取り組みを通じて～」第 156 回染色体研究会 (2013/12/14 於 東京医科大学病院)。

古庄知己：「新型出生前検査の実際と問題点～18 トリソミーに関する最新の知見を含めて～」第 249 回長野県周産期カンファレンス (2013/11/6 於 信州大学医学部附属病院)。

古庄知己：「信州での PWS ケア～信州 PWS プロジェクト～」Meet the Specialists (2013/9/15 於 六本木アカデミーヒルズ)。

古庄知己：「18 トリソミーの会アンケート調査

結果論文化までの道のり」 18 トリソミーの会公開シンポジウム in 滋賀 (2013/7/14 於 ピアザ淡海 滋賀県立県民交流センター)。

古庄知己：「信州大学医学部附属病院遺伝子診療部の取り組み～小児科出身の遺伝科医としての関わりとお願い」古庄知己 シンポジウム 2 「出生前診断新時代を迎えて」第 37 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 (平成 25 年 6 月 22 日 於 川崎市産業振興会館、川崎)。

古庄知己：「EDS 研究の現状」2013 年度 JEFA 総会 (2013/5/25 於 日本医科大学)。

受賞

古庄知己：平成 25 年度日本医師会医学研究奨励賞「デルマトン 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損に基づくエーラスダンロス症候群の病態解明と治療法の開発」(平成 25 年 11 月 1 日 於 日本医師会館)。

古庄知己、三宅紀子、福嶋義光：第 116 回日本小児科学会学術集会最優秀演題賞 (広島県知事賞)「デルマトン 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損に基づく新型エーラスダンロス症候群の発見」(平成 25 年 4 月 19 日 於 広島)。

古庄知己、三宅紀子、福嶋義光、松本直通：D4ST1 欠損に基づく Ehlers-Danlos 症候群の遺伝子解析状況。第 36 回日本小児遺伝学会 (平成 25 年 4 月 18 日 於 エソール広島、広島)。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
大動脈疾患症例の実態解明・効果的な進行予防・治療を目的とした
全国的統一基盤システムの構築と研究
分担研究年度終了報告書

臨床研究協力体制の整備
JACVSD・NCDを基にした大動脈手術症例の前向き検討

研究分担者 澤城大悟 東京大学医学部附属病院循環器内科

研究要旨

動脈瘤・大動脈解離は発症すれば極めて死亡率が高く、またその死亡者数は増加傾向にあるにもかかわらずあまり注目されていない。非マルファン症候群症例における大動脈瘤・解離についてはその遺伝子異常、発症病態等についてほとんど情報が得られていないのが現実である。これら大動脈解離・大動脈瘤の中には遺伝的要素の強い家族集積性を認める大動脈瘤・大動脈解離の症例・家系があり、発症メカニズムのモデルとしてその遺伝子異常の解析や遺伝・発症形態の解析は多くの情報をもたらすことが予想される。さらに同疾患群には外科治療が最終治療手段となることも多い。しかしながら日本におけるそれら症例・家系についての解析は少数の限られた症例報告が多く遺伝形態の本態や治療に対する反応、予後についての情報は得られ難い状況となっている。また大動脈疾患による死亡率は8.5人/10万人程度であり各医療施設単体での年間集積症例数はそれ程多くはなく、本症候群の本態の把握には症例・家系の集積とその継続的な経過追跡・解析を行う為の共通基盤の整備が必須と考えられている。当研究班では平成23年度より当データベースを利用し、後ろ向き研究として結合織疾患合併症例の大動脈手術に対するリスク要因としての解析を行い、マルファン症候群・非マルファン症候群それぞれの特徴等有用な解析結果を得ている。平成25年度は同研究を基に東京近在の主要大動脈手術施行病院を参加施設として前向きな症例登録・追跡の開始及び評価項目の拡充を目的とし、日本成人血管外科データベース（JACVSD）での登録症例（後ろ向き及び前向き検討）から結合織疾患（遺伝素因）を有する大動脈瘤・解離症例・家系の集積とその継続的な経過追跡・解析を行う為のレジストリー構築を開始した。対象疾患群の最も侵襲的治療としての外科治療成績・術前周術期状態を分析し、本疾患群の大動脈手術のリスク要因としての解析を前向き、多施設共同検討としての位置づけである。

A. 研究目的

・大動脈疾患は増加傾向にあり死亡率が高く、特に遺伝的な背景を有する病態は解明が進んでいない。この現状に、平成23年度難治性疾患克服事業として「家族性大動脈瘤・解離の実態解明・効果的な進行予防・治療を目的としたレジストリー構築に関する研究」をフィージビリティースタディー

として開始した。また平成24～25年度は「大動脈疾患症例の実態解明・効果的な進行予防・治療を目的とした全国的統一基盤システムの構築と研究」として大動脈疾患の網羅的・継続的追跡の為の共通基盤整備を進めている。

・上記研究では全国的な外科データベースである日本成人心臓血管外科学会/データベー

ス(JACVSD)からの症例登録・抽出により、本邦初の全国的共通基盤に基づいた家族性大動脈疾患のレトロスペクティブな登録を開始している。JACVSDの特徴は42都道府県456心臓血管外科施設の手術症例が遺漏なく集積され、全日本を網羅し、極めて信頼性・継続可能性が高い点である。

・本研究は、同レジストリーを使用し、結合織疾患（遺伝素因）を有する大動脈瘤・解離症例・家系の集積とその継続的な経過追跡・解析を行い、対象疾患群の最も侵襲的治療としての外科治療成績・術前周術期状態を大動脈手術のリスク要因として前向きに解析することを目的としている。また採血検体を用い、病態進行・予後予測・治療効果判定のサロゲートバイオマーカーの探索・評価も合わせて目的とする。

B. 研究方法

・東京大学医学部附属病院胸部外科・循環器内科、慶義塾大学病院心臓血管外科、三井病院心臓血管外科、聖マリアンナ医科大学附属病院心臓血管外科、川崎幸病院大動脈センター・心臓血管外科にて通常診療としての大動脈（弁・基部を含む）置換術・修復術を施行済みもしくは施行予定の結合織疾患・遺伝的素因を有する大動脈瘤・解離症例（マルファン症候群だけでなく、周辺疾患群として大動脈炎・川崎病・Behcet・その他の膠原病（エーラスダンロス症候群・ロイツディーツ症候群等も含める）および対照群、それぞれ患者200症例（年間）程度を対象とする。

・年齢・性別・家族歴・併存疾患・発症状況・症状経過・血行動態・診断・施行術式・急性期および慢性期の薬物療法ならびにCT・MRI・エコー所見による大動脈径変化、

および術後合併症の発症状況・予後（全死亡・大動脈関連死亡・再入院）、血液データ（血清クレアチニン（Cre）、C反応性蛋白（CRP）、ヘモグロビン（Hb））を術前、術後1か月、6ヵ月後、1年後、その後1年に記録・解析する。

・インフォームド・コンセントを取得後、本研究用途として血液約5mlを採取する。血液は遠心分離後血清成分を分離し、試料採取責任者によって匿名化されたのち、東京大学医学部附属病院に搬送され、-80℃ディープフリーザーに保管し、症例数が貯まった段階でTGBβ、IL6、GM-CSF、MMP2・9、TIMP1・2をELISA法にて測定する。

・東京大学附属病院においては心臓外科において手術を施行・予定されJACVSDに登録された症例が対象となるが、術後循環器内科通院となっている症例については循環器内科にてインフォームド・コンセントの施行及び採血・経過観察を行う。それぞれの科において匿名化されたデータはユビキタス予防医学講座にて保存・解析される。

・基礎（結合織）疾患・大動脈術部位・手法・その他画像経過・採血データ・バイオマーカーデータを外科治療成績・術前周術期状態における大動脈手術のリスク要因として前向きに解析する。

1) 対象

・対象は、上記参加施設にて大動脈（弁・基部を含む）置換術・修復術を施行した、また今後施行予定であり、JACVSDに登録された結合織疾患・遺伝的素因を有する大動脈瘤・解離症例（マルファン症候群・大動脈炎・川崎病・Behcet病・その他の膠原病：エーラスダンロス症候群・ロイツディーツ症候群等も含める、参考 添付資料3・4）。

・また対照群として結合織疾患や遺伝的素

因を有さないJACVSD登録大動脈手術症例も対象とする。JACVSD登録症例であれば年齢・性別は問わない。参加機関全体で、研究群・対照群、それぞれ年間100症例程度（研究期間全体でそれぞれ500例）を目標とする。東大病院では研究群・対照群をそれぞれ年間20例の登録を目標とする（研究期間全体でそれぞれ100例程度）。インフォームド・コンセント及び症例登録期間は承認後5年間とする。登録例数の不足等の場合、実施・研究期間の延長申請を改めて行う。

- ・特にマルファン症候群・エーラスダンロス症候群は若年期の大動脈瘤・大動脈解離発症が多いことが知られている。このため、未成年については、インフォームド・コンセントは本人及び親権者／保護者から取得し、同意書への署名は、本人及び親権者／保護者にもお願いする。除外基準は設けない。

2) 資料等

- ・カルテ情報（年齢・性別・家族歴・併存疾患・発症状況・症状経過・血行動態・診断・施行術式・急性期および慢性期の薬物療法および術後合併症の発症状況・予後：全死亡・大動脈関連死亡・再入院）ならびに画像所見（CT・MRI・エコー所見による大動脈径変化）、血液データ（血清クレアチニン：Cre、C反応性蛋白：CRP、ヘモグロビン：Hb）。以上を術前、術後1か月、6か月、1年後に記録・解析する。
- ・インフォームド・コンセント取得後、採取の血液約5ml。血清分離・保存後、TGB β 、IL6、GM-CSF、MMP2・9、TIMP1・2をELISA法にて測定・解析する。

C. 研究結果・

現在各参加施設において倫理委員会申請、またインフォームドコンセント、検体回収、移送に向けた準備を施行中である。

D. 考察、E. 結論

本研究は、結合織疾患を素因に有する大動脈疾患の治療方法の最適化や予後予測、また特に慢性炎症性を基盤とする組織リモデリングを反映するバイオマーカーの開発や臨床における病態モニタリングの実現等、新しい治療戦略の開発を可能にすると期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1). Sawaki D, Suzuki T.
Targeting Transforming Growth Factor- β Signaling in Aortopathies in Marfan Syndrome.
Circ J. 2013 Mar 25;77(4):898-9.
- 2). Suzuki T, Bossone E, Sawaki D, János RA, Erbel R, Eagle K, Nagai R.
Biomarkers of aortic diseases.
Am Heart J. 2013, 165(1):15-25.
- 3). 澤城大悟、鈴木亨、
特集『バイオマーカーupdate —診断から治療評価へ—』 「急性大動脈解離」 「ICUとCCU」, 2013, vol 37(1) 19-26
- 4). 澤城大悟、鈴木亨、
特集「循環器病のバイオマーカー」 2. 循環器疾患診療ツールとしてのバイオマーカー f. 大動脈解離・大動脈瘤,

Heart View, 2012, vol.16 No12(増刊号), 72-78

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究倫理審査申請書

(第10版 2014年02月17日)

東京大学大学院医学系研究科長・医学部長 殿

申請者(研究責任者) 氏名 澤城 大悟
 所属・職名 ユビキタス予防疫学寄付講座・特任助教
 電話(内線) 33117 E-mail sawaki-tky@umin.ac.jp

下記の研究について、倫理審査を申請いたします。

記

研究課題	結合織疾患(遺伝性素因を含む)を背景とした大動脈瘤・解離に対する外科治療成績の 前向き検討多施設共同研究				
キーワード	臨床研究、観察研究、前向き研究、多施設共同研究				
研究従事者の 氏名・所属・職名等	(氏名)	(所属)	(職名)	(内線)	(研究倫理セミナー受講No及び有効期限)
	澤城 大悟	ユビキタス予防疫学 寄付講座	特任助教	33117	2013-3012(2016/03/31)
	鈴木 亨	ユビキタス予防疫学 寄付講座	特任准教 授	35636	2013-3302(2016/03/31)
	本村 昇	心臓外科	准教授	37581	2012-0665(2015/03/31)
	山内 治雄	心臓外科	助教	30394	2012-0469(2015/03/31)
	藤田 大司	循環器内科	特任臨床 医	33064	2012-0559(2015/03/31)
	小室 一成	循環器内科	教授	33100	2012-2003(2015/03/31)
	吉武明弘	慶應義塾大学病院心 臓血管外科	講師		
	竹谷剛	三井記念病院心臓血 管外科	医長		
	宮入剛	聖マリアンナ医科大 学心臓血管外科	病院教授		
	山本晋	川崎幸病院大動脈セ ンター	センター 長		
	藤川拓也	川崎幸病院心臓血管 外科	医員		
	志水秀行	慶應義塾大学心臓血 管外科	講師		
	千葉 清	聖マリアンナ医科大 学心臓血管外科	助教		
教室責任者/ 診療科長	氏名:小室 一成 所属:循環器内科				
連絡担当者	氏名:澤城 大悟 所属:ユビキタス予防疫学寄付講座 電話:(内線)33117 E-mail:sawaki-tky@umin.ac.jp				
添付資料一覧	資料1:説明文書.pdf 資料2:同意書・同意撤回書.pdf 資料3:JACVSDへの前向き検討申請書.pdf 資料4:JACVSD日本心臓血管外科学会倫理委員会承認書.pdf				

研究計画書

1. 研究課題

結合織疾患（遺伝性素因を含む）を背景とした大動脈瘤・解離に対する外科治療成績の前向き検討多施設共同研究

2. 研究の概要

2・1 背景及び目的

・大動脈疾患は増加傾向にあり死亡率が高く、特に遺伝的な背景を有する病態は解明が進んでいない。この現状に、平成23年度難治性疾患克服事業として「家族性大動脈瘤・解離の実態解明・効果的な進行予防・治療を目的としたレジストリー構築に関する研究」をフィージビリティスタディーとして開始した。また平成24～25年度は「大動脈疾患症例の実態解明・効果的な進行予防・治療を目的とした全国的統一基盤システムの構築と研究」として大動脈疾患の網羅的・継続的追跡の為の共通基盤整備を進めている。

・上記研究では全国的な外科データベースである日本成人心臓血管外科学会/データベース（JACVSD）からの症例登録・抽出により、本邦初の全国的共通基盤に基づいた家族性大動脈疾患のレトロスペクティブな登録を開始している。JACVSDの特徴は42都道府県456心臓血管外科施設の手術症例が遺漏なく集積され、全日本を網羅し、極めて信頼性・継続可能性が高い点である。

・本研究は、東京大学医学部附属病院を主任研究施設とし、同レジストリーを使用し、結合織疾患（遺伝素因）を有する大動脈瘤・解離症例・家系の集積とその継続的な経過追跡・解析を行い、対象疾患群の最も侵襲的治療としての外科治療成績・術前周術期状態を大動脈手術のリスク要因として前向きに解析することを目的としている。また採血検体を用い、病態進行・予後予測・治療効果判定のサロゲートバイオマーカーの探索・評価も合わせて目的とする（資料3参照）。

2・2 方法

・東京大学医学部附属病院胸部外科・循環器内科、慶義塾大学病院心臓血管外科、三井病院心臓血管外科、聖マリアンナ医科大学附属病院心臓血管外科、川崎幸病院大動脈センター・心臓血管外科にて通常診療としての大動脈（弁・基部を含む）置換術・修復術を施行済みもしくは施行予定の結合織疾患・遺伝的素因を有する大動脈瘤・解離症例（マルファン症候群だけでなく、周辺疾患群として大動脈炎・川崎病・Behcet・その他の膠原病（エーラスダンロス症候群・ロイツディーツ症候群等も含める）および対照群、それぞれ患者200症例（年間）程度を対象とする。

・年齢・性別・家族歴・併存疾患・発症状況・症状経過・血行動態・診断・施行術式・急性期および慢性期の薬物療法ならびにCT・MRI・エコー所見による大動脈径変化、および術後合併症の発症状況・予後（全死亡・大動脈関連死亡・再入院）、血液データ（血清クレアチニン（Cre）、C反応性蛋白（CRP）、ヘモグロビン（Hb））を術前、術後1か月、6か月後、1年後、その後1年に記録・解析する。

・インフォームド・コンセントを取得後、本研究用途として血液約5mlを採取する。血液は遠心分離後血清成分を分離し、試料採取責任者によって匿名化されたのち、東京大学医学部附属病院に搬送され、-80℃ディープフリーザーに保管し、症例数が貯まった段階でTGBβ、IL6、GM-CSF、MMP2・9、TIMP1・2をELISA法にて測定する。

・東京大学附属病院においては心臓外科において手術を施行・予定されJACVSDに登録された症例が対象となるが、術後循環器内科通院となっている症例については循環器内科にてインフォームド・コンセントの施行及び採血・経過観察を行う。それぞれの科において匿名化されたデータはユビキタス予防医学講座にて保存・解析される。

・基礎（結合織）疾患・大動脈術部位・手法・その他画像経過・採血データ・バイオマーカーデータを外科治療成績・術前周術期状態における大動脈手術のリスク要因として前向きに解析する。

実施期間及び対象期間	承認後 5 年間	研究期間	承認後 5 年間
------------	----------	------	----------

2・3 対象及び資料（試料）等

1) 対象

・対象は、上記参加施設にて大動脈（弁・基部を含む）置換術・修復術を施行した、また今後施行予定であり、JACVSDに登録された結合織疾患・遺伝的素因を有する大動脈瘤・解離症例（マルファン症候群・大動脈炎・川崎病・Behcet病・その他の膠原病：エーラスダンロス症候群・ロイツディーツ症候群等も含める、参考 添付資料 3・4）。

・また対照群として結合織疾患や遺伝的素因を有さないJACVSD登録大動脈手術症例も対象とする。JACVSD登録症例であれば年齢・性別は問わない。参加機関全体で、研究群・対照群、それぞれ年間100症例程度（研究期間全体でそれぞれ500例）を目標とする。東大病院では研究群・対照群をそれぞれ年間20例の登録を目標とする（研究期間全体でそれぞれ100例程度）。インフォームド・コンセント及び症例登録期間は承認後5年間とする。登録例数の不足等の場合、実施・研究期間の延長申請を改めて行う。

・特にマルファン症候群・エーラスダンロス症候群は若年期の大動脈瘤・大動脈解離発症が多いことが知られている。このため、未成年については、インフォームド・コンセントは本人及び親権者／保護者から取得し、同意書への署名は、本人及び親権者／保護者にも願う。除外基準は設けない。

2) 資料（試料）等

資料等

・カルテ情報（年齢・性別・家族歴・併存疾患・発症状況・症状経過・血行動態・診断・施行術式・急性期および慢性期の薬物療法および術後合併症の発症状況・予後：全死亡・大動脈関連死亡・再入院）ならびに画像所見（CT・MRI・エコー所見による大動脈径変化）、血液データ（血清クレアチニン：Cre、C反応性蛋白：CRP、ヘモグロビン：Hb）。以上を術前、術後1か月、6か月、1年後に記録・解析する。

・インフォームド・コンセント取得後、採取の血液約5ml。血清分離・保存後、TGBβ、IL6、GM-CSF、MMP2・9、TIMP1・2をELISA法にて測定・解析する。

2・4 研究参加者（被験者・研究対象者）の実体験
 ① 外来/病棟担当医より定期外来もしくは術前入院時に研究群・対照群とも十分な説明を受けた後、同意文書への署名記入・担当医師へ提出する。（拘束時間約10分）
 ② 同意された場合は、可能な限り他採血と合わせ、肘部の末梢静脈より約5mlの採血を受ける。追加の採血必要回数は最大1回程度である（拘束時間約10分）。
 ③ 研究参加取りやめの際は、中止依頼文書に署名記入し、担当医師へ提出する。
 ④ 研究が当初の予定の結果判断に至り、症例数が充たされたと判断される場合は、研究予定期間であっても研究が中止となる場合がある。この際には研究参加者には口頭にてその旨ならびに資料が破棄されることをお伝えする。

3. 研究を実施する施設とその役割

1) 該当する本学および学外施設名とその役割（別途添付可）

該当する本学および学外施設名とその役割

多施設共同研究：主任研究施設 東京大学医学部附属病院

参加施設

慶義塾大学病院心臓血管外科・三井病院心臓血管外科

聖マリアンナ医科大学附属病院心臓血管外科

川崎幸病院大動脈センター・心臓血管外科

参加施設数 5施設

① インフォームド・コンセントを受ける施設：

東京大学医学部附属病院心臓外科・循環器内科外来診察室・病棟、

慶義塾大学病院心臓血管外科 外来診察室・病棟、

三井病院心臓血管外科 外来診察室・病棟、

聖マリアンナ医科大学附属病院心臓血管外科 外来診察室・病棟、

川崎幸病院大動脈センター・心臓血管外科 外来診察室・病棟

② 個人情報及び資料等を収集又は所有する施設：

東京大学医学部附属病院心臓外科研究室・循環器内科307-1研究室、

慶義塾大学病院心臓血管外科実験室、

三井病院心臓血管外科、

聖マリアンナ医科大学附属病院心臓血管外科実験室、

川崎幸病院大動脈センター・心臓血管外科 大動脈センター医局

③ 資料等を匿名化する施設：

東京大学医学部附属病院心臓外科研究室・循環器内科307-1研究室、

慶義塾大学病院心臓血管外科実験室、

三井病院心臓血管外科、

聖マリアンナ医科大学附属病院心臓血管外科実験室、

川崎幸病院大動脈センター・心臓血管外科 大動脈センター医局

④ 資料等を解析する施設：

東京大学医学部附属病院ユビキタス予防医学講座実験室

⑤ 資料等を保存する施設：

東京大学医学部附属病院ユビキタス予防医学講座実験室

2) (該当する場合) 学外施設での対応とその状況（別途添付可）

・学外施設からのカルテ・画像解析データは匿名化され、データファイルにパスワードによるロックを行いCD-ROMに記録され研究担当者により移送される。CD-ROMは解析コンピューターへデータ移動後、研究責任者（澤城大悟）の監督のもと細断破棄される。

・学外施設にて匿名化された凍結血清は、ドライアイス入りクーラーボックス（発泡スチロールボックス）に入れられ研究担当者により移送される。移送後は東京大学附属病院ユビキタス予防医学講座の施設可能なディープフリーザーへ保管され解析される。

・症例の臨床情報登録や解析について、JACVSDは既に日本心臓血管外科学会倫理委員会にて承認されている（添付資料4）。

・本研究は当施設（主任研究機関）での倫理審査終了後、他参加施設での倫理審査委員会申請予定である。

4. 研究における倫理的配慮

4・1 インフォームド・コンセント

1) 実施方法

・研究参加者に対し説明を行う方法

説明文書を熟読頂いた後に、口頭にて再度説明・確認を行う。（添付資料1）

・研究参加者から同意を受ける方法あるいは「研究への不参加」の意思を明らかにする方法
 同意書・同意撤回書を用いる。（添付資料2）

2) 特に倫理的な配慮を必要とする研究参加者への配慮の有無と対応策 → あり（内容を記入） なし

ありの場合は、該当項目の番号を○で囲み、対処する方法を記入すること。

① 未成年者 2. 成人で十分な判断能力のない場合 3. 成人で意識のない場合 4. その他 例えば病名に対する配慮が必要な場合

・特にマルファン症候群・エーラスダンロス症候群は若年期の大動脈瘤・大動脈解離発症が多いことが知られて

いる。このため、未成年については、インフォームド・コンセントは本人及び親権者／保護者から取得し、同意書への署名は、本人及び親権者／保護者にもお願いする。

4・2 個人情報保護

1) 本学における個人情報の有無とその種類 → ■あり □なし

・氏名・生年月日・患者ID・住所・電話番号。

2) 個人情報保護の方法

・データは連結可能匿名化する。オリジナルデータは研究責任者である澤城大悟が循環器内科307-1研究室の鍵のかかるロッカーに保管する。

・対応表は澤城大悟が307-1研究室のLANに繋がれていないパスワードロックのかかるスタンドアローンのパソコンに保管する。

・学外よりの情報は匿名化後であり個人情報を含まない。

3) 研究期間終了後：個人情報の保存／廃棄方法

・保存場所：循環器内科307-1実験室・責任を持って保存する者の氏名：澤城大悟。

・5年以上保存する場合は延長申請を行う。

4・3 個人情報を含まない資料等の取扱

・検体と診療情報は分析前に住所・氏名などを削って管理番号による匿名化をすることで個人情報を消去する。検体は東京大学医学部附属病院内ユビキタス予防医学講座設置の鍵の付いた冷凍庫で厳重に保管し（保存責任者澤城大悟）、研究期間の終了と同時に個人識別不能の状態にして廃棄する。研究期間の延長等、5年以上保存する場合は延長申請を行う。

・「共同研究施設：慶義塾大学病院心臓血管外科・三井病院心臓血管外科・聖マリアンナ医科大学附属病院心臓血管外科・川崎幸病院大動脈センター・心臓血管外科」から送られた個人情報を含まない電子データは、研究責任者（澤城大悟）が、循環器内科307研究室第一実験室のLANに繋がれていないパスワードロックのかかるスタンドアローンのパソコンに保管する。

紙媒体は、研究責任者（澤城大悟）の管理のもと、循環器内科307研究室第一実験整理室の鍵のかかるロッカーに保管する。

試料（サンプル：血液等）は、研究責任者（澤城大悟）の管理のもと、ユビキタス予防医学講座研究室の冷蔵庫/ディープフリーザーで保存される。

すべての資料（試料）は、研究期間終了後（or研究終了後5年間保管し）、廃棄する。

・患者の同意が得られた場合、資料を研究終了後も引き続き保管する。符号により匿名化し保管する。なお、当該資料（試料）等を新たな研究に用いる場合は、改めて東京大学倫理委員会の承認を受けた上で称することとする。

5. 安全の確保

1) 研究によって研究参加者に生じうる危険や不快等

・末梢静脈より採血をさせていただくので、穿刺部の疼痛や腫脹などが起こりうる。採取される血液はごく少量であり、そのために貧血になる可能性は事実上無視できると考えられる。

・診療情報に付随する個人情報は各施設にて匿名化される。オリジナルデータは鍵のかかるロッカーに保存され、コンピューターデータはLAN等に接続されていないスタンドアローンのコンピューターにパスワードにてロックされ保管され、第三者に知られる危険性はない。

・その他に使用されるデータは日常診療上必要な検査・投薬内容のみであり、患者の健康を害する可能性はないと考えられる。

2) 危険や不快等への対応策

・研究参加中止の希望ある場合は、中止依頼文書へ署名記入し、担当医師への提出頂く。

・採血は可能な限り他採血と合わせ、極力回数を少なく抑える。

・被験者への危険や不利益ははばないと考えられるが、穿刺部の疼痛など局所的な問題については保険診療にて適宜対応させて頂く。

3) 研究参加者に対する研究結果の開示

・個別に研究参加者への研究結果の開示のは行わない。解析は匿名化されており個人結果の特定は不可能である。個人からの問い合わせに対しては不可能である旨をお伝えし理解を得る。

・研究結果は論文投稿・学会発表などとして社会還元をはかる。

6. 備考

・本研究は、厚生労働省科学研究費（H24-難治等(難)一般-051）を使用し施行する。

・本研究に企業等からの資金・装置等提供はない。

・研究参加者に支払う謝金はない。

研究参加者の皆様へ

研究課題「結合織疾患（遺伝性素因を含む）を背景とした大動脈瘤・ 解離に対する外科治療成績の前向き検討多施設共同研究」

へのご協力のお願い

1. この研究の概要

【研究課題】

結合織疾患（遺伝性素因を含む）を背景とした大動脈瘤・解離に対する外科治療成績の前向き検討多施設共同研究

【研究機関名及び研究責任者氏名】

この研究が行われる研究機関と研究責任者は次に示す通りです。

研究機関 東京大学大学院医学系研究科循環器内科・心臓外科・ユビキタス予防医学講座
研究責任者 澤城大悟 ユビキタス予防医学講座 特任助教 役割：データ解析

【共同研究機関】

参加施設	役割
東京大学医学部附属病院心臓外科・循環器内科	データ・検体収集、匿名化
慶義塾大学病院心臓血管外科	データ・検体収集、匿名化
三井病院心臓血管外科	データ・検体収集、匿名化
聖マリアンナ医科大学附属病院心臓血管外科	データ・検体収集、匿名化
川崎幸病院大動脈センター・心臓血管外科	データ・検体収集、匿名化
東京大学医学部附属病院ユビキタス予防医学講座	データ・検体保存、解析

【研究目的】

- ・大動脈瘤や大動脈解離などの大動脈疾患は増加傾向にあり死亡率が高く、特に遺伝的な背景を有する病態は解明が進んでいないのが現状です。
- ・本研究は、大動脈疾患の為、手術治療が必要であり日本成人心臓血管外科学会/データベース（JACVSD）へ登録された方を対象に、特にマルファン症候群や大動脈炎症候群、川崎病、Behcet病などの結合組織（大動脈の構成成分の一つ）の異常を元にした病気が大動脈疾患の治療（手術等）にどのような影響をもたらすのか、また血液中の血管異常を示すマーカーの値に影響があるのかを調査し、今後の大動脈治療のより良い発展に資する情報をえることを目的としております。

【研究方法】

- ・上記参加施設において大動脈（弁・基部を含む）への手術を行った、もしくは今後予定されている大動脈瘤・解離患者さん（特にマルファン症候群や大動脈炎症候群、川崎病、Behcet病、その他の膠原病：エーラスダンロス症候群やロイツディーツ症候群等）が対象です。参加機関全体で、疾患群・対照群を、それぞれ年間100名程度（研究期間全体でそれぞれ500名程度）を目標としています。東京大学医学部附属病院では疾患群・対照群をそれぞれ年間20名の登録を目標とするとしております（研究期間全体でそれぞれ100名程度）。
- ・カルテより年齢や性別、家族歴や既往歴、発症の状況・経過、診断方法や手術の術式、また術後の薬物療法ならびにCT・MRI・エコーによる大動脈径変化、および術後の合併

症や予後、血液データ（血清クレアチニン：腎臓機能、C反応性蛋白：炎症反応、ヘモグロビン：貧血値）を術前、術後1か月、6ヵ月後、1年後、その後1年ごとに記録し、解析していきます。

- ・説明を受けられ同意をいただいた場合、可能な限り他の必要な採血とタイミングを合わせて血液約5mlを採取します（追加の採血は最大1回程度です）。血液検体（血清）は東京大学医学部附属病院に搬送され、大動脈血液マーカー（TGB β 、IL6、GM-CSF、MMP2・9、TIMP1・2）の測定を行います。
- ・カルテ情報や採血に関わる個人情報各施設にて匿名化されます（下記別欄参照）。
- ・基礎疾患や大動脈術部位・手法、また画像経過・採血データ・バイオマーカーデータが手術治療の結果や合併症発症にどの様に影響があるかを解析し、今後の大動脈治療の改善・改良に生かしていきます。

2. 研究協力の任意性と撤回の自由

- ・この研究にご協力いただくかどうかは、研究参加者の皆様の自由意思に委ねられています。もし同意を撤回される場合は、同意撤回書に署名し、担当の先生にご提出ください。なお、研究にご協力いただけない場合にも、皆様の不利益につながることはありません。研究期間中にご本人の申し出があれば、いつでも採取した資料（試料）等及び調べた結果を廃棄します。

3. 個人情報の保護

- ・この研究に関わる成果は、他の関係する方々に漏えいすることのないよう、慎重に取り扱う必要があります。
- ・あなたの人体試料や情報・データは、分析する前に氏名・住所・生年月日などの個人情報を削り、代わりに新しく符号をつけ、どなたのものか分からないようにした上で、当研究室において厳重に保管します。

4. 研究結果の公表

- ・研究の成果は、あなたの氏名など個人情報が明らかにならないようにした上で、学会発表や学術雑誌及びデータベース上で公表します。
- ・結果については、受診施設外にて匿名化の上、解析を行う為、個人的にお問い合わせがあった場合にもお伝えすることができません。

5. 研究参加者にもたらされる利益及び不利益

- ・この研究が、あなたに直ちに有益な情報をもたらす可能性は高いとはいえません。しかし、この研究の成果は、今後の大動脈疾患の研究の発展に寄与することが期待されます。したがって、将来、あなたに今後の診断・治療の面で利益をもたらす可能性があると考えられます。
- ・末梢静脈より採血をさせていただくので、穿刺部の疼痛や腫脹などは起こりえますが、採取される血液はごく少量であり、そのために貧血になる可能性は事実上無視できると考えております。
- ・診療情報に付随する個人情報は各施設にて匿名化されます。オリジナルデータは鍵のかかるロッカーに保存され、コンピューターデータはLAN等に接続されていないコンピューターにパスワードにてロックされ保管され、第三者に知られる危険性はありません。
- ・その他、使用されるデータは日常診療上必要な検査・投薬内容のみであり、患者様の健康を害する可能性はないと考えております。

6. 研究終了後の資料（試料）等の取扱方針

- ・あなたからいただいた資料（試料）等は、この研究のためにのみ使用します。
- ・しかし、もしあなたが同意してくだされば、将来の研究のための貴重な資源として、研究終了後も引き続き保管します。符号により誰の資料（試料）等かが分からないようにした上で、使い切られるまで保管します。なお、将来、当該資料（試料）等を新

たな研究に用いる場合は、改めて東京大学医学部倫理委員会の承認を受けた上で用います。

- ・研究終了後、あなたからいただいた資料（試料）等は、適切な方法で破棄します。

7. あなたの費用負担

- ・今回の研究に必要な費用について、あなたに負担を求めることはありません。また、あなたへ金銭等の謝礼も特にありません。
- ・通常の外来診療における自己負担分はご負担頂きます。

8. その他

- ・皆様の臨床情報登録や解析については既に日本成人心臓血管外科学会/データベース（JACVSD）として日本心臓血管外科学会倫理委員会にて承認されております。
- ・この研究は、東京大学医学部倫理委員会の承認を受けて実施するものです。なお、この研究に関する費用は、東京大学大学院医学系研究科ユビキタス予防医学講座の研究費（厚生労働科学研究費 H24-難治等(難)-一般-051）から支出されています。ご意見、ご質問などがございましたら、お気軽に下記までお寄せください。

2014年 月 日

【連絡先】

研究責任者：澤城 大悟

連絡担当者：木村亜紀子

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

東京大学大学院医学系研究科 ユビキタス予防医学講座

Tel: 03-5800-9846 Fax: 03-5800-9847

